

肝線維化モデルラットの肝切除周術期におけるピルビン酸投与の意義

著者	庄子 賢
号	1789
発行年	2001
URL	http://hdl.handle.net/10097/22175

氏 名（本籍）	しょう 庄	じ 子	まさる 賢
学 位 の 種 類	博	士	（ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第	1 7 8 9	号
学位授与年月日	平 成 13 年	3 月	26 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）病態科学系専攻		
学 位 論 文 題 目	肝線維化モデルラットの肝切除周術期におけるピ ルビン酸投与の意義		

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教授 里 見	進	教授 松 野 正 紀
	教授 田 村 眞 理		

論文内容要旨

研究目的

硬変肝切除時の特異的代謝環境に見合ったエネルギー基質を考案すべく研究を行った。すなわち硬変肝切除時のエネルギー基質代謝の特徴を脂肪酸利用の亢進ととらえ、効率の良い脂肪酸 β 酸化がなされるための糖原性基質を求めることを目的とした。我々はピルビン酸が糖代謝系の中で律速酵素を経ず、クエン酸回路系の酵素活性を高め、異化期の肝代謝を速やかに同化期に移行させる基質になることを明らかにしてきた。そこで本実験では、硬変肝切除時にピルビン酸投与が有効となるかを肝線維化モデルラットを用いて肝組織学的および生化学的に検討をした。

研究方法

実験1（正常ラット肝切除におけるピルビン酸経口投与の効果）：正常ラットをピルビン酸群、グルコース群及び生食群に分け、各群1日2回経口投与した。経口投与4日目に70%部分肝切除術を施行し、術後1, 2, 3, 4, 5日目に剖検した。実験2（肝線維化モデルラット肝切除におけるピルビン酸経口投与の効果）：ジメチルニトロソアミン（DMN）を週に連続3日間ずつ、3週間にわたりラットの腹腔内に投与し、肝線維化モデルラットを作成し、ピルビン酸群と生食群に分けた。各群1日2回経口投与し、6日目に70%部分肝切除術を施行し、術後5日目に剖検した。実験3（肝線維化モデルラット絶食後脂肪乳剤腹腔内投与におけるピルビン酸経口投与の効果）：DMN肝線維化モデルラットをピルビン酸群、グルコース群及び生食群に分けた。12時間の絶食後、脂肪乳剤を腹腔内投与し、その6時間後に各群に経口投与し、さらに2時間後に剖検した。実験4（DMN肝線維化モデルラット肝切除におけるピルビン酸経口投与及び脂肪乳剤腹腔内投与の効果）：DMN肝線維化モデルラットをピルビン酸群と生食群に分けた。各群1日2回経口投与し、4日目に70%部分肝切除術を施行した。術直後に脂肪乳剤を腹腔内投与し、術後4日目まで1日1回脂肪乳剤を腹腔内投与した。術後5日目に剖検した。なお、各群とも脂肪乳剤非投与群を設けた。各実験とも剖検時肝組織を採取し、また動脈血中グルコース、ピルビン酸、乳酸、遊離脂肪酸、ケトン体、総タンパク、アルブミンなどを測定した。さらに実験2ではfreeze clamp法により採取した肝についてアデニンヌクレオチドを測定した。

研究結果

実験1：1, 2, 3日目の残肝重量、残肝/体重比ともピルビン酸群で他の2群よりも有意に高く、肝再生の立ち上がりが良かった。遊離脂肪酸濃度は2日目以降各群とも高くなった。実験

2：残肝/体重比はピルビン酸群で大きい傾向にあった。血中総タンパク濃度はピルビン酸群において有意 ($p<0.05$) に高値を示した。Energy Charge はピルビン酸群において高い傾向がみられた。実験3：血中グルコース濃度はピルビン酸群が他の2群よりも高値を示した。遊離脂肪酸濃度はピルビン酸群において他の2群より高い傾向にあった。ケトン体はグルコース群、ピルビン酸群が生食群に比べ低い傾向にあった。ケトン体/遊離脂肪酸比はピルビン酸群が他の2群に比べ低い傾向にあった。実験4：残肝/体重比は脂肪乳剤投与ピルビン酸群が他の3群よりも有意に ($p<0.05$) 高かった。今回すべての実験系にて、ピルビン酸投与群に過大な高乳酸血症は認められなかった。なお、各実験とも、肝細胞の形態には群間に差異は認めなかった。

結 論

ピルビン酸は肝線維化モデルラットの肝切除術後早期の脂肪酸化が亢進している状態において、内因性のみならず外因性の脂肪についてもその β 酸化を効率化させ、エネルギー代謝を改善させて異化期の状態を速やかに同化期の状態に移行させる、グルコースに代替し得る優れた基質であることが示された。

研究の意義・独創的な点

現在、臨床において硬変肝切除術後に投与される基質はグルコースとアミノ酸でしかない。過剰のブドウ糖投与は末梢からの脂肪酸の遊離や脂肪酸の酸化を抑制するといわれ、またアミノ酸ではアンモニア代謝の低下または排泄能の低下により高アンモニア血症を生じやすい。最近、この周術期において脂肪乳剤の使用が検討されているが、さまざまな問題がある。そこで、この特異的代謝環境に見合ったエネルギー基質を検討することは非常に意義があるものと思われ、グルコースに代替し得る新しい投与基質としてピルビン酸を投与し、検討したことは独創的であるといえる。

審 査 結 果 の 要 旨

肝細胞癌の8割は肝硬変が母体となっており、肝癌の治療法として外科的肝切除はいまだに大きな役割を果たしている。しかし肝細胞癌の外科的治療において、その根治度を高めるためには系統的肝切除を必要とするが、術後肝不全を回避する目的で切除範囲を縮小せざるを得ない場合が少なくない。この術後肝不全の一因として、残存肝におけるエネルギー基質等の代謝機能の低下や残存肝の再生能の低下が挙げられる。最近HGFなど様々な肝再生因子が注目され、研究がなされているが、本論文では肝再生時におけるエネルギー基質代謝に着目しており、肝硬変肝切除後早期における肝のエネルギー代謝の特徴を脂質の利用亢進と捉え、肝細胞自体のエネルギー獲得のためには効率の良い脂肪酸 β 酸化が必要と論旨を展開している。この効率の良い脂肪酸 β 酸化がなされるためには、糖原性基質が必要であるが、本論文では、糖代謝系の中で律速酵素を経ず、クエン酸回路系の酵素活性を高め、異化期の肝代謝を速やかに同化期に移行させる基質としてピルビン酸に着目し、硬変肝の肝切除時にピルビン酸投与が有効となるかを、肝線維化モデルラットを用いて段階的に実験し、肝組織学的および生化学的に詳細に検討をしている。

最初に正常ラットの肝切除時におけるピルビン酸の投与効果を検討しており、ピルビン酸投与により肝再生の立ち上がりがいよことが見出され、ピルビン酸の有効性が証明されている。次に、肝線維化ラットの肝切除時においてピルビン酸の投与効果を検討しており、肝線維化ラットにおいてもピルビン酸の効果が証明されている。本論文において、これらの結果の解釈を非常に論理的に考察している。すなわち、脂肪酸 β 酸化の結果生成されるアセチル CoA が完全に酸化されるためには、オキサロ酢酸と縮合してクエン酸となり、TCA cycleに導入される必要があるが、このオキサロ酢酸を供給する基質がピルビン酸であり、肝切除後早期においてピルビン酸脱水酵素は活性が低下しており、ピルビン酸は pyruvate carboxylase によりオキサロ酢酸となり、アセチル CoA と縮合する、と論理を展開している。

実験はここで留まらずに、さらに次の段階へと応用範囲を広めている。すなわち、肝硬変においてピルビン酸が外因性脂肪の利用効率を高めているかを調べるため、肝線維化ラットで脂肪を負荷した状態でのピルビン酸の投与効果を検討しているが、ここでもピルビン酸の有効性が示されている。最後に、以上の実験結果を踏まえて、肝線維化ラットの肝切除時におけるピルビン酸と脂質の同時投与を検討しており、ピルビン酸と脂肪の同時投与は硬変肝の肝再生に効果があることが示されている。ピルビン酸は肝線維化ラットの肝切除術後早期の脂肪酸化が亢進している状態において、内因性のみならず外因性の脂肪についてもその β 酸化を効率化させ、エネルギー代謝を改善させて異化期の状態を速やかに同化期の状態に移行させる、グルコースに代替し得る、優れた基質であることが証明され、今後、臨床的研究に速やかに直結するものと確信する。

基礎的研究として十分な検体数を用いており、実験の volume としての問題もなく、方法論と得られた data の解釈も妥当と考えられる。肝再生時にピルビン酸を投与し、有効性がみられたとする報告はまだなく、非常に独創性に富むものであり、さらに脂肪乳剤を併用して、その効果が得られたとする本論文は、臨床応用への期待が非常に大きいものと考えられ、学位授与に値するものである。